Con affetto e riconoscenza
1 a

Prof. ANTONIO CESARIS-DEMEL

5

SULLA

PATOLOGIA DEL SANGUE

210

PROLUSIONE AL CORSO DI ANATOMIA PATOLOGICA

tenuta alla R. Univ. di Cagliari il 3 dicembre 1900

TORINO
TIP. ROUX E VIARENGO
1901.

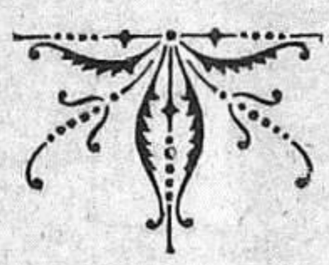
Prof. ANTONIO CESARIS-DEMEL

SULLA

PATOLOGIA DEL SANGUE

PROLUSIONE AL CORSO DI ANATOMIA PATOLOGICA

tenuta alla R. Univ. di Cagliari il 3 dicembre 1900



TORINO

TIP. ROUX E VIARENGO

1901.

Estratto dalla *Gazzetta Medica di Torino*, n. 10-11, anno LII, 1901

Signori,

Il trovarmi oggi dinanzi a voi, il dovervi parlare da questa cattedra dalla quale hanno parlato tanti illustri maestri, mi riempie l'animo di una grande letizia e di un certo sgomento.

Letizia, perchè oggi vedo compiersi il bel sogno al quale ho dedicate le forze migliori della mia giovinezza, sgomento per l'importanza del còmpito che mi è affidato ed al quale ha voluto chiamarmi la fiducia del Ministro e della Facoltà, di cui oggi fu cortese interprete il preside, il chiarissimo prof. Legge, al quale porgo ora le più sentite grazie per le benevole e lusinghiere espressioni usate a mio riguardo.

Ma l'esempio del maestro, col quale io sono cresciuto, mi rende forte e sicuro.

Da questo maestro, dall'illustre prof. Foà, a cui tutto devo ed al quale, in questo momento solenne per me, io mando il mio riconoscente saluto, ho appresa la serena coscienza del dovere, che è la forza prima dalla quale le nostre azioni devono essere dirette, da lui ho appreso, col preciso metodo di ricerca sperimentale e di osservazione anatomica, la guida sicura colla quale anche un ingegno modesto può dare i suoi frutti.

Seguendo l'esempio di tanto maestro, il mio sgomento cessa e guardo fidente davanti a me, e con voi, giovani egregi, figli della forte Sardegna, cui un avvenire di gloria è certamente riservato, mi accingo all'opera, sicuro dell'onestà dei miei intendimenti come della vostra attiva ed intelligente cooperazione.

Insieme ci accingeremo allo studio dell'anatomia patologica, di questa scienza che è la base della medicina, il robusto scheletro sul quale solo si possono edificare le mediche discipline, e lo faremo, non seguendo il miraggio di seducenti teorie o di facili risultati, ma attenendoci solo e sempre alla pura osservazione dei fatti, che il tavolo anatomico o l'esperimento ci verrà dispiegando.

Nessun argomento mi parve più adatto per iniziarvi allo studio dell'anatomia patologica, di questo che tratta della « Patologia del sangue ».

È inutile ch'io mi dilunghi a dimostrarvi come il sangue sia, di tutti i tessuti del nostro organismo, il più importante.

È un tessuto tutto speciale, composto di una sostanza intercellulare liquida, e che quindi non si può sostenere in modo autoctono ed è mutabilissimo nella sua costituzione chimica e morfologica e nella quantità. Altri tessuti sono forse più nobili, a funzionalità più elevata, come, ad esempio, il sistema nervoso, ma

nessuno come questo è così strettamente legato alla vitalità dell'individuo stesso. E nel suo movimento, che comincia appena il nostro organismo si viene plasmando e non è ancora venuto alla luce, e non cessa che colla morte, noi troviamo il vero simbolo della vita. E il sangue presiede ancora all'importantissimo ufficio della ossidazione e della nutrizione, non ha limiti nè confini, penetra e si infiltra in tutti i tessuti ed oltre alla vita propria partecipa alla vita intima di questi. Questa complessa funzionalità fa sì che il sangue, come tutti gli organismi molto complicati, sia facilmente vulnerabile. Il più piccolo squilibrio, la più leggiera causa perturbatrice che agisca su di esso direttamente o secondariamente sugli organi coi quali ha più stretti rapporti (tali gli organi ematopoietici, come il midollo delle ossa, milza, ghiandole linfatiche, od organi che diremo secretori, come il fegato, la ghiandola tiroide, la pituitaria, le capsule surrenali, ecc.) lo fa ammalare. Esistono quindi malattie primitive del sangue, le quali secondariamente inducono lesioni in alcuni organi o in tutto l'organismo, e malattie secondarie del sangue, le quali si istituiscono quando una lesione primitiva colpisca specialmente quegli organi che abbiamo ricordati, e che per funzione ematopoietica o per azione chimica, abbiano stretti e necessari rapporti colla massa sanguigna circolante. Malattie primitive o secondarie che possono riguardare sia la sola costituzione morfologica del sangue, sia la sola costituzione chimica, o, come per lo più avviene, l'una e l'altra insieme. Ed il capitolo della patologia del sangue, al quale ora vi ho accennato, è tanto più complesso e presenta tanti punti oscuri e difficili, perchè non ci sono ancora ben note tutte le modalità morfologiche sui costituenti solidi del sangue, e le proprietà chimiche di questi e del plasma, e l'intima ragione dei comuni processi di coagulazione e di trombosi, e le profonde modificazioni che il siero sanguigno presenta per l'iniezione in circolo di tossici bacterici, di sangue omogeneo od eterogeneo, o di elementi di tessuti, come recentissimi studi hanno lasciato intravedere.

Non potendo quindi oggi illudermi di svolgere il vastissimo problema, io, rivolgendomi a voi, cultori delle scienze mediche, tralascierò di ricordarvi quanto vi è già certamente noto a questo riguardo, e mi tratterrò a preferenza e saltuariamente sulle questioni più strettamente moderne, su quelle che, per la data recente della loro conoscenza, per la critica di cui hanno ancora bisogno nella loro interpretazione, sono specialmente degne del nostro interesse. E siccome l'esatta cognizione di una lesione non è possibile se non con la conoscenza precisa dello stato normale morfologico e della funzione fisiologicamente svolgentesi, io non mi limiterò alla pura descrizione di alterazioni patologiche, ma vi ricorderò anche le più recenti nostre conquiste sulla istologia e sulla fisiologia del sangue, e questo ci aiuterà a non riferire ad un'alterazione quello che non è che una disposizione normale.

*
* *

Così, cominciando ora a parlarvi dei globuli rossi, vi dirò di un dettaglio istologico sulla loro struttura, che fino ad ora era imperfettamente conosciuto

e la cui conoscenza ci permette di aggiungere un nuovo criterio alla ricerca ematologica, che può stare accanto a quello dell'emometria, del conteggio dei globuli rossi e della isotonia del sangue. Su questo dettaglio ha richiamato l'attenzione Foà, in un lavoro fatto in mia collaborazione. Voglio parlarvi, cioè, dell'esistenza d'una speciale sostanza dimostrabile nei globuli rossi quando si adoperi per colorarla il rosso neutrale, sostanza che può disporsi variamente a granuli, a blocchi, a filamenti, e che si trova scarsissima negli eritrociti del sangue normale circolante, più abbondante negli eritrociti del midollo delle ossa, e può esagerarsi, come vedremo, in speciali stati patologici, che si possono ottenere anche sperimentalmente.

Questi granuli furono già dal 1898 dimostrati col rosso neutrale da Giglio-Tos, negli eritrociti della lampreda, e negli eritrociti embrionali degli altri vertebrati, non mai nei vertebrati adulti.

Furono successivamente veduti da Maximow negli eritoblasti di alcuni embrioni, da Israel e da Pappenheim, ma nessuno, fino ad ora, li aveva studiati nell'uomo e tanto meno si era cercato di seguirne il comportamento nei varii stati patologici e fisiologici dell'individuo stesso.

La prima volta noi ci siamo accorti della presenza di numerosi eritrociti a granuli tingibili col rosso neutrale, nel sangue circolante di un coniglio, che avevamo reso anemico con un veleno profondamente emolitico. Sorpresi da questo reperto, che per noi era nuovo, abbiamo subito esaminato il sangue di altri conigli normali, di altri animali (cavie, cani, ecc.) e dell'uomo stesso, per farne il confronto e dare a quel reperto la giusta interpretazione. Con questi esami ci siamo persuasi che nel nostro coniglio anemico si aveva solo l'aumento numerico, per quanto sensibile, di una varietà di eritrociti, che, per quanto scarsi, e contrariamente all'affermazione esplicita di Giglio Tos, si trovano anche nel sangue normale dei vertebrati adulti e solo eccezionalmente mancano. La prima nostra ipotesi, dopo questa prima osservazione, fu quella che, per la profonda anemia dell'animale (ridotto da 60 a 33 dell'emometro di Fleischl) assottigliandosi la parte emoglobinica dell'eritrocito lo rendesse più facilmente permeabile alla sostanza colorante.

Se questo fosse stato vero in altre anemie gravissime dell'uomo, o sperimentali, a valore emoglobinico molto basso, questi eritrociti a granuli tingibili avrebbero dovuto essere numerosissimi, il che è ben lungi dal potersi sempre osservare.

Noi invece, con una serie sistematica di esperienze, provocando anemie di vario grado e con mezzi diversi (salassi, infezioni croniche, avvelenamenti, ecc.) e sacrificando gli animali a vario periodo di tempo e seguendo accuratamente il comportamento del sangue colla numerazione degli eritrociti, dei leucociti, del valore emoglobinico, e coll'esame istologico degli organi ematopoietici, siamo venuti alla persuasione che gli eritrociti a granuli tingibili non sono globuli anemici, ma sono globuli giovani neoformati, che provengono dal midollo delle ossa dove sono numerosissimi, e dal quale penetrano in circolo dopo aver perduto il loro nucleo. La presenza di questi granuli negli eritrociti indiche-

rebbe che il sangue è in via di riparazione, e potrebbe servire come indice prognostico favorevole al clinico per l'esito di una data anemia.

Giglio Tos, dapprima, aveva chiamati questi granuli emoglobinici ed aveva dimostrato come « il nucleo si mostra assolutamente intero ed immutato negli stessi eritrociti, dove si vedono numerosi i granuli », questi poi suppose derivassero dal nucleo, non per la sua distruzione, ma per una specie di escrezione.

Successivamente Maximow dimostrò la coesistenza del nucleo e dei granuli colorabili negli eritrociti in alcuni embrioni, tanto da negare che la presenza di questi granuli dimostri la dissoluzione endoglobulare del nucleo.

Colle nostre osservazioni abbiamo pure riscontrata vera e dimostrabile la coesistenza dei granuli negli eritroblasti, ed abbiamo riscontrata l'espulsione del nucleo, ma con molta probabilità questo si eliminerebbe dopo aver ceduto al protoplasma una parte delle sue numerose granulazioni, le quali sarebbero appunto quelle che fissano il rosso neutrale.

Con questa interpretazione così si verrebbero a conciliare tra loro le due tanto dibattute teorie sul modo col quale scompare il nucleo degli eritroblasti, cioè o per dissoluzione, come è sostenuto da Israel, Pappenhein, Mondino, o per eliminazione in toto, come è sostenuto da Maximow e Rindfleisch.

I granuli da noi descritti poi, possono aver forma diversissima, od occupano quasi tutto il globulo rosso (a forma quasi di nucleo grossolano) lasciandone solo un sottile cercine libero, o sono foggiati ad ammassi informi eccentrici, talora unici, talora molteplici, o grossolanamente somigliano figure cariocinetiche (piastra equatoriale, diaster, ecc.) o a filamenti sottili circonvoluti con punti nodali più grossi, o piccoli granuli periferici, ecc. Variano sensibilmente di grossezza da animale ad animale; le forme più grosse le abbiamo osservate nella cavia, le più sottili nell'uomo, ma non abbiamo ancora potuto trovare un rapporto tra la loro forma e la gravità dell'anemia.

Generalmente si trovano tutte le forme associate quando il loro numero è grande, solo forme a filamenti sottili e a granuli quando il numero è piccolo.

Ricorderò ancora, su questo argomento, come indipendentemente l'uno dall'altro, furono dal Poggi, e molto più tardi dal Guarneri e Daddi descritti dei granuli tingibili a fresco nei globuli rossi circolanti, usando soluzioni variamente titolate di bleu di metilene e cloruro sodico.

Poggi osservò dapprima questi elementi a granuli bleu, nel sangue di alcune clorotiche e li ottenne sperimentalmente in numero rilevante, provocando anemie gravi con veleni emolitici e con salassi.

Anche Poggi li trovò poi numerosissimi nel midollo delle ossa e li interpretò come globuli rossi immaturi (e quindi più facilmente colorabili) passati in circolo. La parte colorabile sarebbe poi un residuo della primitiva sostanza nucleare diffusa allo stato amorfo e conservante ancora la proprietà di tingersi col bleu di metilene, e questo confermerebbe le vedute teoriche di Mondino sulla scomparsa del nucleo dei globuli rossi. Secondo Poggi poi, la comparsa di questi elementi in circolo dinota un tentativo di rigenerazione, e dovrebbe essere di prognosi favorevole.

L'osservazione clinica dimostra invece che questi elementi immaturi sono molto labili, a funzionalità deficiente, si distruggono presto e così concorrono ad aggravare l'anemia, la quale si avvia a guarigione solo quando questi elementi diminuiscono o scompaiono.

Guarneri e Daddi (1), invece, dànno a questi granuli tingibili a fresco negli eritrociti col bleu di metilene una diversa interpretazione. La loro scomparsa, secondo questi autori, dipende da una « metamorfosi nucleinica » e rappresenta un fenomeno di involuzione, di decadenza organica che segnerebbe la fine naturale dei globuli rossi, e le granulazioni deriverebbero dalla scomposizione dello stroma che, come sappiamo (Hammarsten), è composto quasi completamente da un nucleo proteide.

Le osservazioni di questi autori si riferiscono puramente a casi clinici di clorosi (senza controllo sperimentale), nei quali il miglioramento è segnato da una diminuzione di questi eritrociti con metamorfosi nucleinica.

Ho creduto utile di citare queste ricerche e per l'interesse loro intrinseco e per la grande analogia che presentano alcune delle figure riportate da questi autori, colle forme da noi osservate e tingibili col rosso neutrale.

A noi mancano ancora esperienze personali di confronto che possano farci giudicare se queste forme colorate con metodi diversi siano assolutamente assomigliabili tra di loro e quale sia l'interpretazione esatta tra le tante date relativamente al loro significato (2).

Quello però che possiamo assolutamente ritenere per sicuro si è che queste forme dimostrabili a fresco nel sangue, sono assolutamente da differenziarsi da quelle forme comprese da Ehrlich nella denominazione collettiva di « degenerazioni anemiche » e presentanti il fenomeno della policromatrofilia, della diversa affinità cromatica cioè che possono presentare i globuli rossi in determinate circostanze verso miscele coloranti composte di sostanze acide e basiche.

***

Voi sapete come modernamente sia ammesso che il sangue tra i suoi costituenti solidi, oltre ai globuli rossi ed ai leucociti, contenga anche le piastrine, e queste si possono, con molteplici metodi tecnici, di comune conoscenza, dimostrare e nel sangue circolante e nel sangue estratto. Ma dove l'accordo non è ancora sicuro si è nella loro origine, e moderni autori, con metodi nuovi, cercano di dimostrare vere le antiche supposizioni che facevano derivare le piastrine dai globuli bianchi (Loewit, Lilenfeld, ecc.) o dai globuli rossi (Neumann, Mosso, Welti, ecc.).

---

(1) Il lavoro di Guarneri e Daddi venne a mia conoscenza qualche giorno dopo la lettura della prolusione; ho creduto però utile di ricordarlo, inserendone la citazione durante la correzione delle bozze.

(2) Da mie recenti osservazioni, che formarono argomento di una mia comunicazione all'Accademia delle Scienze di Torino (13 gennaio 1901), ho potuto concludere che la sostanza endoglobulare degli eritrociti e tingibile col rosso neutrale è assolutamente identica a quella tingibile col bleu di metilene.

Specialmente quest'ultima istogenesi è ora sostenuta e si è venuto a questo, dopo che si vennero sensibilmente modificando le nostre conoscenze sulla intima struttura dei globuli rossi del sangue. Come ricorda Foà, ora non si ammette più col concetto di Brücke e di Ehrlich che i globuli rossi siano semplicemente costituiti da uno stroma compenetrato di emoglobina, giacchè Loewit nell'87 aveva in essi descritti dei corpi differenziati interni ritenuti residui del nucleo e Foà nell'89 li aveva dimostrati costituiti da uno strato esterno emoglobinico circondante un protoplasma reticolato accentrato attorno ad un corpuscolo residuo del nucleo primitivo, corpuscolo chiamato più tardi da Sardowski e da Arnold, nucleoide.

Maximow ha recentemente confermate queste vedute, ma avendo trovato con un metodo suo speciale di colorazione che il nucleoide pur colorandosi coll'eosina presenta nel suo interno un piccolo corpicciuolo che si tinge in azzurro chiaro col bleu di metilene, corpicciuolo che talora sembra fuoresca dal globulo rosso, e presenta la stessa colorazione delle piastrine, ne avrebbe a questo riferita la formazione. L'ipotesi era seducente e la perfetta identità nella colorazione delle piastrine e del corpuscolo fuoruscito col bleu di metilene, poteva facilmente convincere modificando così completamente le nostre conoscenze sulla origine e quindi sulla importanza e sul significato delle piastrine nei varii stati fisiologici e patologici dell'organismo. Ma Foà con una modificazione al metodo di colorazione di Maximow e adoperando per la colorazione del sangue fissato sui vetrini, il conosciuto metodo di Romanosky per la malaria, potè facilmente dimostrare come tanto il così detto nucleoide, come il corpuscolo centrale in esso contenuto si colorano in violetto distinto, mentre le piastrine se ne differenziano per assumere una colorazione celeste, e per di più mostrano nel loro interno le note finissime granulazioni tinte in bleu cupo.

Indipendentemente da Foà e con un metodo assolutamente diverso, Sacerdotti venne alle stesse conclusioni. Quest'autore, trattando il sangue appena estratto, defibrinato o non, con soluzioni diluite di sublimato o di acido acetico, osservò un diversissimo comportamento nelle piastrine, da qualunque altro elemento proveniente per gemmazione o per espulsione dai globuli rossi (gavoccioli di Maximow), rendendone sempre sicuro il differenziamento e negando così ogni rapporto morfologico tra le due formazioni.

Queste due precise dimostrazioni ci fanno ritenere per poco sicura anche la ipotesi recentemente emessa da Guarneri e Daddi sull'origine eritrocitica delle piastrine. Questi autori colorando la sostanza cromatofila endoglobulare in alcuni eritrociti, osservando la somiglianza grandissima che presentano nella forma e nella colorazione le forme eritrocitiche, nella più avanzata alterazione, colle piastrine ritengono che queste non rappresentino che le fasi ultime della regressione dei globuli rossi. Aggiungono ancora come somiglianza, la vischiosità che assumono i detriti cromatofili globulari, simile a quella che è propria e caratteristica delle piastrine. Questa ipotesi, oltre che per le dimostrazioni sopra esposte, si può ritenere per infondata giacchè nel sangue normale pur essendo alle volte molto aumentate le piastrine, noi non osserviamo (pur adoperando il

bleu di metilene secondo il metodo proposto dai due ricordati autori) una contemporanea e proporzionale distruzione di globuli rossi, con granuli cromatofili endoglobulari.

Per ragioni anche simili non possiamo ritenere per fondata l'ipotesi di Petrone sull'origine eritrocitica delle piastrine.

Noi possiamo dunque, allo stato attuale delle nostre cognizioni, asserire che le piastrine col concetto primitivo di Bizzozero, si debbano pur sempre ritenere come un elemento morfologico del sangue assolutamente distinto e indipendente geneticamente dalle modificazioni e dalle lesioni che possono presentare i globuli rossi circolanti.

E questo al quale abbiamo ora accennato non è un problema puramente astratto e di sola istologia normale, ma interessa anche assai a noi patologi, giacchè, come sappiamo, alle piastrine è riconosciuta una attiva compartecipazione ad alcuni stati patologici locali (trombosi, (Bizzozero), ecc.) o generali (clorosi, (Fusari) infezioni, avvelenamenti, ecc.).

***

Abbiamo veduta così qualche moderna questione riferibile ai globuli rossi ed alle piastrine.

Vediamo ora qualche cosa riferibile ai globuli bianchi, a questo elemento proteiforme, cui tanta parte oggi si vuol attribuire, specialmente nella difesa che il nostro organismo può opporre ai processi infettivi. Dal lato morfologico sono molto interessanti le ricerche che ora si vanno facendo sull'origine e sul significato delle granulazioni acide (eosinofili) che si possono trovare nei leucociti.

Come sapete queste cellule eosinofile sono scarsissime nel sangue normale e possono aumentare smisuratamente, fino a determinare una vera leucitosi eosinofila, in varie circostanze. Così da Ehrlich fu dimostrato che aumentano nella leucemia e da altri autori che aumentano in casi di sarcomatosi, in molte infezioni (gonorrea, dopo la malaria, ecc.) nell'elmintiasi, nelle malattie cutanee (nelle bolle di pemfigo, nelle pustole dell'ectima, nella disidrosi, nell'eritema polimorfo e in quest'ultimo talora da formarne un tipo distinto conosciuto col nome di malattia di During), nell'asma bronchiale, ecc. Che significato hanno e donde si originano? Secondo alcuni sarebbero l'espressione di un'infiammazione iniziale quasi avessero ufficio di difesa contro agenti nocivi, siano questi o microorganismi o masse di tumore o stimoli chimici.

Con questa ipotesi si verrebbe ad ammettere che potessero avere una origine extramidollare, e così i corpuscoli purulenti ed i leucociti granulosi polinucleati dovrebbero essere considerati equivalenti e derivanti dai tessuti, o, come ammette Fuchs, per trasformazione diretta degli elementi neutrofili.

Questa ipotesi contrasta coll'altra generalmente ammessa di Ehrlich, Foà, ecc. che essi originino primitivamente ed esclusivamente dal midollo delle ossa per poi emigrare sotto uno stimolo chemiotattico. In questi casi l'attrazione chemiotattica positiva locale ne provocherebbe forti accumoli depauperandone il sangue, il quale così potrebbe mostrarsene anche completamente privo.

In questo modo, e non con una origine extramidollare si potrebbe spiegare la loro localizzazione nel pemfigo, nello sputo degli asmatici, nel lupus, nella produzione dei tumori del fegato e della pelle dei leucemici. Meno evidente però risulta la cosa e qualche appoggio ne trae l'ipotesi della loro origine extramidollare, quando in questi ultimi casi riferiti, manchino contemporaneamente cellule midollari in mitosi, o quando come fu dimostrato, in suppurazioni anche estese, il midollo si trovi inattivo. Allo stato attuale dunque delle nostre cognizioni noi non possiamo dare una conclusione precisa a questo riguardo.

Sulla natura di queste granulazioni eosinofile noi sappiamo poco. Ehrlich le ritiene granuli di grasso, prodotti da secrezione cellulare. È molto più seducente e probabile l'ipotesi invece, che per la loro intensa colorabilità coll'eosina, se pur non hanno un rapporto diretto coi corpuscoli rossi del sangue, e coll'emoglobina, per lo meno rappresentino una sostanza portatrice di ossigeno, ed essi andrebbero in quei luoghi in cui non potrebbero arrivare i corpuscoli rossi, e qui causerebbero un aumento del ricambio materiale e quindi una maggiore resistenza dei tessuti contro i bacteri e contro le masse dei tumori. E questa non è una veduta puramente teorica e sarebbe confermata dalle recenti osservazioni di Helier, secondo il quale i leucociti in vita secernerebbero un fermento ossidante che si versa in circolo.

Anche i leucociti a granulazioni basofile non compaiono in circolo che in stati patologici e compaiono, come ha dimostrato Litten, in tutte le forme di anemie e non solo nelle idiopatiche come credeva Lazarus.

Sulla loro importanza prognostica nulla si conosce, e sulla loro origine Litten (abbandonando la sua prima ipotesi, accettata anche da Grawitz, che trovandosi in normoblasti a nucleo integro si originassero sempre indipendentemente da questo per processo degenerativo dell'emoglobina) ed altri autori tornano ad ammettere che possano derivare o per cariolisi dal nucleo, che allora si mostra sfrangiato ed eroso, o per carioressi del nucleo di elementi che non possono compiere tutta la loro evoluzione nel midollo.

Modernamente fu anche dato un significato alle cellule iodofile del sangue, le quali non sono che leucociti polinucleari che contengono zone colorantesi in bruno coll'iodio e che non si trovano normalmente nel sangue, ma vi compaiono in determinate circostanze. Furono riscontrate in parecchie malattie, e furono anche ottenute da Czerny in anemie sperimentali. Allo stato delle nostre cognizioni non possiamo stabilire un rapporto tra la gravità di una determinata malattia, come da alcuni si voleva, e la comparsa di questi elementi; similmente non si può ammettere con Czerny, Goldbeyer e Weiss, che siano in rapporto esclusivamente ad un processo suppurativo che non esiste. Quello che possiamo affermare a questo riguardo si è che le granulazioni iodofile, come Pacchioni e Tarchetti hanno recentemente dimostrato, sono di glicogene, di cui hanno la caratteristica reazione e rappresentano la funzione glicogenetica che i leucociti hanno, sebbene in grado minore, in comune colle altre cellule dell'economia.

Lo studio ancora delle proprietà chimiche dei leucociti, collegato allo studio

generale dei fermenti, che tanta parte hanno nella nostra economia, ha condotto recentemente Tarchetti alla dimostrazione di un vero fermento diastasico che si forma nell'interno dei globuli bianchi.

La dimostrazione di questo fermento ci è elemento prezioso alla conoscenza da complicati fenomeni di fagocitosi, di digestione intracellulare di cui i leucociti ci offrono quotidianamente gli esempi più manifesti. Così è che Tarchetti, studiando la comparsa della reazione iodofila nei globuli bianchi del sangue circolante in seguito all'iniezione di idrati di carbonio, osservò che provocata una vasta raccolta di leucociti, se in questa si mescola per iniezione una certa quantità di amido in sospensione, questo viene a poco a poco inglobato e digerito dai leucociti. Si possono al microscopio seguire distintamente i varii periodi di digestione e i granuli inglobati non si colorano più in azzurro ma in rosso, cominciando dalla periferia, e a poco a poco scompaiono. Questa è la dimostrazione precisa che anche nei leucociti si trovano dei fermenti diastasici come furono già trovati nel pancreas, nel fegato, nei reni, nella bile, ecc.

Si versano anche, questi fermenti, in circolo?

Noi dobbiamo crederlo o per lo meno dobbiamo ammettere che altri elementi affini siano secreti e versati in circolo dai leucociti.

Infatti oggi è generalmente ammesso, come non dalla distruzione, ma per secrezione dei leucociti si versino in circolo delle alessine (Buchner, Leber) le quali sono dei veri enzimi istolitici e così per anologia la fagocitosi non verrebbe ad essere che la manifestazione di un processo generale che si manifesta anche fuori dei leucociti.

Che le alessine poi rappresentino la resistenza naturale dell'organismo, tanto che per avere immunità specifica sia necessaria la formazione di anticorpi che variino da caso a caso a seconda dell'oggetto di reazione che ha servito nella cura preparatoria (tossine, bacteri, eritrociti, ecc.) e presentino una relazione specifica con questo oggetto di reazione, come sostiene Buchner, ci sembra per lo meno prematuro.

Le recenti ricerche di Carbone e Belfanti, di Bordet, e specialmente le geniali teorie di Ehrlich, per spiegare la produzione delle emolisine e di altre lisine proprie e corrispondenti ai varii tessuti dell'organismo, ci fanno intravvedere un modo assolutamente nuovo di interpretare questi fatti, il quale ha una solida base sperimentale ed un solido fondamento nell'analogia con quanto noi vediamo avvenire in chimica organica per composti e costituzione molecolare ben conosciuta. Ma di questi fatti e di queste teorie vedremo più innanzi.

***

Avendo ora parlato dei leucociti è logico che noi ci intratteniamo ora sulle « leucocitosi », su questo importante reperto ematologico, al quale forse si è voluto dare, seguendo le teorie del Metschnikoff, una portata diagnostica e prognostica che non regge certamente alla critica. Ai leucociti, come abbiamo ora veduto, sia per la digestione intracellulare che in essi può avvenire di

microorganismi circolanti (azione fagocitica) sia per le sostanze antibacteriche e antitossiche che secernono (alessine) fu data una grande importanza nella difesa dell'organismo contro le infezioni, e si volle quindi giudicare della efficacia di questa difesa dal numero dei leucociti circolanti, di più conoscendo come alcune sostanze introdotte in circolo abbiano azione leucocitaria, con queste si cercò di aumentare artificialmente la leucocitosi e con questa la resistenza dell'individuo. Ma la cosa non è così semplice come a tutta prima poteva sembrare; il rapporto costante tra intensità leucocitaria e guarigione non fu clinicamente dimostrato, ed i parziali risultati sperimentali ottenuti non furono poi sanzionati dalla pratica. Il processo della leucocitosi è molto complesso, la leucocitosi qualora col metodo grafico la volessimo rappresentare con una curva, questa non riuscirebbe uniformemente crescente o decrescente, ma irregolare, di più nella leucocitosi stessa dobbiamo distinguere varie forme a seconda delle forme predominanti dei leucociti circolanti. Foà e Cesaris Demel recentemente contribuirono alla soluzione, o per essere più esatti, ad una più intima conoscenza di questo processo.

Questi autori, basandosi sulle precedenti osservazioni di Foà, il quale aveva dimostrato come, in determinate condizioni patologiche sperimentali, quali la scottatura, l'iniezione in circolo di lecitina, di latte, o l'iniezione subdurale di alcuni veleni bacterici, si manifesta nel midollo un'abbondante distruzione di globuli bianchi per opera di grandi elementi a nucleo in gemmazione (megacariociti), le continuarono adoperando a preferenza veleni bacterici e badando sempre, oltrechè allo stato del midollo, anche al contenuto leucocitario del sangue. Con questi esperimenti poterono confermare il fatto, già noto, che immediatamente alla introduzione del veleno bacterico nel sangue segue una ipoleucocitosi, la quale è prestamente seguìta da una iperleucocitosi, dovuta più che a una neoproduzione, ad un'attrazione che il veleno bacterico iniettato esercita su tutti i leucociti esistenti nei varii distretti dell'organismo. A questa iperleucocitosi si accompagna un addensamento di globuli bianchi nel midollo delle ossa (che talora acquista un aspetto pioide) dove sono in gran parte inglobati e digeriti dai megacariociti. Questa leucocitosi così, contrariamente alle vedute di Metschnikoff, non avrebbe una grande influenza difensiva per l'organismo e tanto meno avrebbe azione specifica, perchè si può provocare coll'iniezione in circolo anche di sostanze non bacteriche, come la glicerina.

Studiando poi più intimamente il processo, sacrificando gli animali dopo un numero vario di iniezioni, si vede come per la distruzione abbondante dei leucociti polimorfi e per la loro deposizione nel midollo, ne risulta e una più rapida trasformazione delle forme mononucleate preesistenti nel midollo, in nuovi elementi polimorfi, ed una rigenerazione per cariocinesi delle stesse cellule mononucleate, per cui, pur avvenendo una continua distruzione di leucociti, il sangue circolante ne viene continuamente rifornito, e per questa trasformazione e rigenerazione può presentare ancora una discreta iperleucocitosi. Ma la crasi sanguigna in questi esperimenti non è solamente alterata per il suo contenuto leucocitario, ma le trombosi di piastrine, le stasi notevoli, le emorragie nel

midollo, nella milza, nel polmone e il reperto quasi costante delle numerose cellule globulifere fresche o di cellule con frammentazione recente di globuli nella polpa splenica dimostrano che alla stasi del sangue ed alla trombosi delle piastrine segue più tardi una distruzione ed un riassorbimento del sangue ristagnante, sopratutto nella milza e nel midollo delle ossa. Anche a questa distruzione segue poi una rigenerazione, cosi, ad es., nel decimo giorno dall'esperimento è facile trovare nel midollo un'attiva formazione di eritroblasti. In conclusione, questi esperimenti inducono ad ammettere due cause distinte, ma corrispondenti tra loro di iperleucocitosi. La chemiotassi positiva che provoca la iperleucocitosi primitiva o d'attrazione e la neoformazione di elementi nel midollo delle ossa che conduce ad una iperleucitosi secondaria o produttiva. Considerando poi l'ematopoiesi del midollo delle ossa come distinta per i globuli bianchi e rossi, cioè come una leuco ed una eritropoiesi, la prima ha luogo fino dai primi giorni in riparazione dei globuli bianchi andati prestamente distrutti, la seconda ha luogo tardivamente verso il decimo giorno in sostituzione del molto sangue che andò progressivamente distruggendosi.

Foà ancora vide, nelle sue prime esperienze, come i megacariociti, o per lo meno il loro nucleo, quando il protoplasma ne sia distrutto, penetrati in circolo vadano ad incunearsi, ad embolizzare i capillari polmonari, i quali per essere a lume strettissimo, non ne permettono il passaggio. Questo fatto è vero, e si verifica e fu osservato di recente anche da Lengemann, in tutte le leucocitosi da qualunque causa siano provocate e nelle quali si ha sempre questo arresto nel circolo polmonare delle forme più grosse dei leucociti circolanti. Nella ipoleucocitosi però, che abbiamo veduto avvenire immediatamente dopo l'iniezione di veleni bacterici, nei capillari polmonari si osservano ammassi embolici dei leucociti polimorfi, i quali vi si addensano, come abbiamo veduto avvenire nel midollo, e come si può osservare anche nei capillari del fegato, per azione ripulsiva che su di essi esercitano i veleni bacterici appena iniettati.

***

La leucocitosi che talora si osserva clinicamente o che si può provocare sperimentalmente, è così intensa da essere scambiata per una leucemia. L'errore però è troppo grossolano perchè noi ci dobbiamo cadere, giacchè tra l'uno e l'altro processo non c'è la sola differenza (talora anche mancante come nel caso sopra ricordato) nel numero dei leucociti circolanti, ma essenzialmente nella loro qualità.

Nella leucemia, come sapete, aumentano i leucociti, ma i mononucleari soli con grosso nucleo, con protoplasma senza granulazioni, e si vedono tutte le forme di passaggio tra i grossi ed i piccoli, e sono scarsi i polinucleati ed i normoblasti.

Questo per la forma acuta. Nella forma cronica invece si osserverebbero nei leucociti le granulazioni neutrofile ed eosinofile.

Un tempo si faceva la distinzione classica di leucemia linfatica e di leucemia

mielogena. Questa distinzione oggi non regge più, perchè alle volte predominano i linfotici e si trova poi solamente alterato il midollo delle ossa.

Si deve invece ammettere il concetto moderno di Wals e Pappenheim, che le leucemie sono tutte mielogene, e tutt'al più, a seconda della forma degli elementi predominanti in circolo, si possono dividere in linfocitiche e mielocitiche.

Nella leucemia, oltre alle lesioni del sangue e degli organi ematopoietici, si hanno anche lesioni neoplastiche, linfomi, che secondo Virchow, Neumann, e Bizzozero, sarebbero derivanti da elementi preesistenti, secondo Rindfleisch, Cornil, Ranvier, Ziegler, per un accumolo secondario di elementi adenoidei. Ora, l'esperienza anatomica vi insegna come tutti e due questi fatti siano possibili, e non è difficile che durante l'anno scolastico, da qualche caso raccolto al tavolo necroscopico io possa darvene la dimostrazione.

Ora, pur riconoscendo che la leucemia risiede in un'alterazione primitiva degli organi ematopoietici e specialmente del midollo delle ossa (e così si spiega la rarità degli elementi in moltiplicazione nel sangue) la causa ci è ancora ignota.

Probabilmente si tratta di un fatto tossi-infettivo e quasi certamente si può escludere dipenda dall' ingresso nel sangue di uno speciale parassita, l'*aemameba leucemiae magna*, o l'*aemameba parva vivax*, come è sostenuto da Loewit, perchè ne manca la successiva riconferma, e perchè molte delle ritenute forme parassitarie, non sono che forme degenerative, o alterazioni dipendenti dalla tecnica istologica, dei leucociti.

***

Come i leucociti, anche i globuli rossi possono presentare delle grandi variazioni nella loro forma. Possono essere abnormemente piccoli (microciti), grandi (macrociti), deformi (poichilociti), nucleati (normoblasti), gigantonucleati (megaloblasti), ecc.

Ora, il ritrovare le une forme piuttosto che le altre nei varii casi è indice di determinate e diverse alterazioni sanguigne, cui naturalmente è legata una diversa eziologia ed una diversa prognosi.

Ma la cosa non è così semplice e facile come a tutta prima potrebbe sembrare, e per quanto siano numerosi i casi descritti ed istologicamente studiati delle varie anemie (clorosi, anemie sintomatiche, anemie progressive, ecc.), siamo ben lontani dall'avere il reperto ematologico specifico che le caratterizzi. La cosa è specialmente interessante per quanto riguarda l'anemia perniciosa progressiva, la quale, per la sua gravità, per l'inesorabile decorso, cui nessun intervento terapeutico può arrestare, è utile il sapere sempre con esattezza diagnosticare.

Com'è noto, con questo nome fu primitivamente da Biermer, da Valsuani, Immermann, Escherich, Pappenheim, Litten, descritta un'anemia senza causa nota determinabile, conducente inesorabilmente a morte

con steatosi del muscolo cardiaco, ed emorragie delle meningi e della retina. Orbene, come reperto ematologico sicuro, fu dato per un certo tempo, in questi casi, la presenza di una quantità enorme di microciti nel sangue.

Ora, per opera di Foà è riconosciuto come questi microciti esistano, ma non siano specifici, perchè si possono facilmente e rapidamente ottenere in un animale con una semplice scottatura, per la frammentazione rapida che ne segue dei globuli rossi circolanti. Fu anche ritenuta caratteristica la presenza di numerose forme a pessario dei globuli rossi (Litten, Pappenheim) la poichilocitosi, la schistocitosi (nel qual caso i globuli rossi si frammentano ed i frammenti per l'ingrandimento della superficie respiratoria avrebbero azione utile riparatrice) o l'enorme mancanza, da giungere quasi alla scomparsa completa della emoglobina (Theodor, Siegert, Monch). Ma tutti questi criteri non sono assoluti e sono reperibili anche in altre forme di anemie.

Solo recentemente Ehrlich ha proposto un criterio che si deve ritenere per sicuro. La diagnosi di anemia perniciosa progressiva si deve fare solo quando si trovano numerosi megaloblasti circolanti, e perciò l'essenza dell'anemia perniciosa progressiva, a differenza di qualunque altra anemia grave, che dà clinicamente ed anatomopatologicamente l'identico risultato, è la degenerazione megaloblastica del midollo delle ossa, degenerazione che dimostra come il midollo sia ritornato allo stato embrionale. Il midollo non fa più come nell'adulto dei soli globuli rossi nucleati, ma fabbrica anche quelli grandi, li versa in circolo, e così, insieme ai megalociti numerosi, noi troviamo anche i megaloblasti che ci appalesano questo vano tentativo midollare di riparazione sanguigna. Questo criterio è oggi universalmente ammesso dai migliori ematologi (Foà, Pappenheim, Litten, ecc.) e solo per eccezione e senza valido sostegno di fatti è negato da Hayem.

L'azione deleteria poi dei megaloblasti, secondo Ehrlich, non risiederebbe tanto nella loro lentezza formativa del sangue, quanto nella diminuzione della superficie respiratoria per la grandezza dei macrociti che ne risultano, veduta questa forse troppo teorica e che giustifica le obbiezioni di alcuni autori (Theodor, ecc.), i quali avrebbero trovato talora che la grandezza dei normoblasti supera quella dei megaloblasti senza che per questo la maggior diminuzione della superficie respiratoria inducesse una più grave anemia.

Vi ricorderò ancora come l'anemia perniciosa progressiva sia stata riscontrata anche nell'età infantile, cogli stessi reperti caratteristici ematologici ed anatomici ora ricordati.

Solo successivamente però, e questo è riconosciuto dall'Ehrlich stesso e da Lazarus, si riconobbe che esistono delle vere anemie perniciose progressive nelle quali si ha l'assoluta mancanza di corpuscoli rossi nucleati, normali o giganti, nel sangue. Queste sono forme di anemie aplastiche, che si possono avvicinare alle anemie croniche semplici con esito letale, alle anemie che sperimentalmente si produssero per ottenere il quadro ematologico identico a quello dell'anemia perniciosa progressiva. In questi ultimi casi, sia adoperando pirodina, sia fenilidrazina, si ebbe leucopenia, frammentazione facile dei globuli rossi,

policromasia, e solo eccezionalmente ed in minima quantità la comparsa di normoblasti e di megaloblasti. Con tutto questo, per quanto siano avanzate le nostre cognizioni sul reperto ematologico dell'anemia pernicioso-progressiva, sono molto scarse quelle che riguardano la sua eziologia. Ammesso che il quadro completo di questa anemia, talora è dato dal botriocefalo e dall'anchilostoma, i quali anemizzano piuttostochè per le piccole quantità di sangue che sottraggono, per i potenti veleni emolitici che secernono, possiamo per analogia ritenere che la causa di quest'anemia sia sempre una intossicazione, che noi non sappiamo ancora se dover riferire ad un microparassita che sfugge ancora ai nostri mezzi di ricerca, o ad un alterato chimismo del nostro organismo (ad es., di origine gastro intestinale).

Per le altre anemie il reperto ematologico è sicuro in quanto l'assenza dei megaloblasti esclude l'anemia perniciosa progressiva, è meno sicuro invece nei criteri ematologici che devono differenziare le varie forme. La clorosi, però, fa un'eccezione a questo riguardo. In questa si ha diminuzione del valore emoglobinico globulare, e questa sproporzione tra il numero dei globuli rossi e il rispettivo tasso emoglobinico è più forte che nelle altre anemie croniche, tantochè alle volte pur avendosi un numero di globuli rossi normale, il tasso emoglobinico è minimo. Questo ci dimostra una solta più come nelle clorosi, più che di un difetto di formazione, si tratti di un vizio di nutrizione degli elementi. E quando noi pensiamo al substrato anatomico di quest'affezione, la quale, come fu dapprima da Virchow sospettato, dipende da una ipoplasia dell'apparato vascolare, ci risulta chiaro come i globuli rossi, sopracarichi di lavoro, si esauriscano presto, e presentino quindi una senilità precoce. Solo nei gradi più avanzati, ed in rari casi, compaiono anche in quest'affezione dei normoblasti nel sangue, mai megaloblasti, e si hanno anche leggere alterazioni secondarie dei leucociti. Sulle altre anemie secondarie e sintomatiche noi ora non ci soffermiamo, confondendosi esse in reperti ematologici troppo simili tra loro, perchè noi possiamo ora differenziarli con sicurezza.

***

Non solo gli elementi morfologici del sangue si alterano, si modificano nella forma e nel numero, come abbiamo veduto, ma si altera anche e profondamente il siero. Alcune sono alterazioni visibili anche macroscopicamente, quando il siero sia dal suo coagulo separato, e tali sono le abnormi pigmentazioni biliari e le colorazioni rossastre dipendenti da una dissoluzione di emoglobina (come avviene nei casi di emoglobinuria parossistica, o come si può sperimentalmente ottenere coll'azione del freddo o di iniezioni in circolo di veleni emolitici, chinino, pirodina, ecc.), altre invece sfuggono al nostro esame macroscopico ed anche ad ogni indagine istologica e chimica e ci si appalesano solo per la loro azione tossica che possiamo sperimentalmente mettere in rilievo. Su queste modificazioni nelle proprietà del siero è appunto fondata la moderna sieroterapia, per cui un animale convenientemente preparato, dà un siero il quale ha azione

preventiva e curativa per una determinata infezione. Come si svolge questo processo? Le teorie per ispiegarlo sono moltissime (e probabilmente il processo non è eguale per le infezioni settiche e le tossiche) e molte di queste non hanno più che un'importanza puramente storica. Questo sta per avvenire ora anche della teoria seducente di Buchner, per cui nel siero si avrebbe la produzione di una sostanza antitossica, l'antitossina, direttamente derivante dalla tossina iniettata all'animale durante la sua preparazione. Ehrlich non l'ammette più, per l'enorme sproporzione tra la quantità di tossina iniettata e la quantità di antitossina che se ne ottiene e che in determinati casi è capace di neutralizzare una quantità di sostanza tossica centomila volte superiore, e non l'ammettono Roux e Vaillard perchè, pur salassando ripetutamente un animale preparato, l'antitossina si ripristina rapidamente, il che avviene per un processo attivo dell'organismo, e non può mettersi in rapporto colle piccole traccie di tossina lasciate in circolo dai salassi. Per spiegare questo processo attivo Ehrlich ammette che alcune cellule contengano degli elementi destinati ad immagazzinare ed attirare le tossine iniettate (elementi che improntando la parola dalla chimica moderna, egli chiama « catene laterali »).

Queste catene laterali colle ripetute iniezioni di nuova tossina restano saturate, e una volta che questa fissazione sia compiuta, la catena laterale ch'è intervenuta in questo processo non funziona più in questo senso, e deve cercare di nuovo le catene laterali che non esistono più per essa dal punto di vista funzionale. Ma questo compenso per una legge generale stabilita da Weigert diventa facilmente un supercompenso, le catene laterali della cellula per l'azione continua della tossina continuano a prodursi, e quasi fossero elementi di secrezione ghiandolare, si versano in circolo e l'eccesso di queste catene laterali neoformate circolanti, costituiscono l'antitossina. Con questa teoria si capisce benissimo la profonda differenza che passa tra l'immunità attiva, accompagnata da queste modificazioni cellulari e l'immunità passiva. Queste catene laterali poi, secondo Ehrlich, costituirebbero un gruppo atomico distinto, il gruppo toxoforo, da contrapporre all'altro gruppo atomico ben distinto, il gruppo aptoforo, destinato alla fissazione nelle cellule dei principii nutritivi.

Colla geniale teoria di Ehrlich ci rendiamo ragione delle ben note ricerche di Wassermann, che neutralizzò in vitro il veleno tetanico colla sostanza cerebrale fresca, e delle osservazioni di Carbone, Belfanti e successivamente di Bordet, e delle recentissime di Metschnikoff e dei suoi allievi, che hanno estesa l'applicazione di queste vedute ad un campo molto più vasto di osservazione che non fosse la sola applicazione primitiva della sieroterapia bacterica.

L'esperimento di Belfanti e Carbone è classico ed è utile di ricordarlo. Il sangue di coniglio iniettato in circolo nel cavallo vi è distrutto. Colle ripetute iniezioni il sangue di cavallo mantiene queste sue proprietà distruttive verso il sangue di coniglio anche in vitro, tantochè, quando sia iniettato al coniglio, questo muore per una rapida dissoluzione dei suoi elementi, e questa è una proprietà specifica e si esercita solo sul sangue di coniglio col quale il cavallo fu preparato.

Bordet ottenne gli stessi risultati, e Dungern successivamente estendendoli, trovò che con l'iniezione di cellule vibratili nella cavia si ottiene un siero che le distrugge, e Metschnikoff ottenne un siero tossico per le cellule spermatiche e Delezenne per gli elementi nervosi; spermotossine e neurotossine assolutamente identiche nel modo di produzione alle emotossine.

Si vede così, che se in luogo di microorganismi virulenti si usano cellule animali, si possono conferire all'organismo, senza inconvenienti per lui, parecchie nuove proprietà. Si ha una analogia completa tra i fenomeni emolitici e citolitici, coi bacteriolitici. In circolo coll'iniezione di globuli rossi, o di elementi di svariati tessuti, come coll'iniezione di tossine bacteriche, si ha la formazione di una sostanza antagonista.

È utile ancora che noi ricordiamo come l'emolisina non solo si possa ottenere colla iniezione di sangue di specie estranee, ma si può ottenere anche col sangue della stessa specie tantochè, come fu recentemente dimostrato da Ehrlich e Morgenroth, alle conosciute *eterolisine* dobbiamo aggiungere le *isolisine*.

Però quest'ultime se sono tossiche per un animale della stessa specie, non lo sono per l'animale nel cui siero circolano. L'*isolisina* non è dunque sempre anche una *autolisina*. E per quanto Ehrlich e Morgenroth ne diano una ingegnosa e molto complicata spiegazione, immaginando che ogni globulo rosso abbia un gran numero di catene laterali con gruppi aptofori, ognuno dei quali può combinarsi nell'organismo animale a ricettori adatti, il difficile problema è per noi insoluto ed ha bisogno non solo di considerazioni analitiche, ma anche di prove sperimentali per esserlo. Qualora poi noi potessimo arrivare anche alla dimostrazione della o spontanea o provocata (determinandone le cause) produzione nell'uomo dell'autolisina, potremo trovare in questa la ragione prima dell'origine e dell'andamento, talora progressivo e mortale di alcune anemie, che per noi hanno fino ad ora una eziologia completamente ignorata.

*
* *

Un processo molto interessante ed oscuro ancora per il fisiologo e per il patologo è quello della coagulazione del sangue. Come sapete, allo stato attuale delle nostre cognizioni, noi possiamo ritenere che perchè la coagulazione avvenga sia necessaria la presenza di un fermento. Che questo venga fornito preferibilmente dai leucociti, come taluni ammettono, non è dimostrabile (Bizzozero) perchè molte volte nel processo di coagulazione non vanno distrutti. Molto più probabilmente è fornito dalle piastrine del sangue (Bizzozero), elementi labilissimi, i quali così hanno una capitale importanza in questo processo. Ma con questa teoria i punti oscuri sono ancora molti. Ve ne dò un esempio. Voi sapete che il sangue degli uccelli, estratto senza alcuna precauzione con un semplice salasso, coagula rapidamente nel termine di pochi secondi nel vaso di vetro nel quale è raccolto. Se questo vaso di vetro è preventivamente spalmato di vaselina, la coagulazione ritarda, e si volle interpretare il fatto pensando che nel primo caso gli elementi del sangue fossero più fortemente e rapidamente alterati

nel nuovo ambiente, mentre nel secondo caso la vaselina eserciterebbe una certa azione protettiva. Ma la ragione non è così semplice. Delezenne con recenti esperienze ha dimostrato che se si hanno speciali riguardi nel raccogliere il sangue, se cioè, con opportune avvertenze tecniche, si evita che il sangue venga in contatto coi tessuti feriti per praticare il salasso, il sangue si può mantenere liquido per molto tempo in qualunque recipiente.

Basta dunque il più piccolo e fuggevole contatto coi tessuti della ferita perchè il fenomeno della coagulazione sia determinato e accelerato. Spangaro, riprendendo nel laboratorio del prof. Salvioli questo argomento, cercò di studiarne più intimamente la ragione. Spangaro confermò con più estese ricerche, che se il sangue di un animale, mammifero od uccello, viene tolto direttamente dal vaso (arterioso o venoso), esso impiega a coagulare un tempo più lungo di quando, prima di essere raccolto, venga in contatto coi tessuti.

La coagulazione resta del pari affrettata se nei tubi nei quali viene raccolto il sangue si introducono, a seconda dei casi, piccole porzioni di muscolo, di tessuto ghiandolare, se le pareti dei tubi vengono con le stesse strofinate, lordate con sangue, ecc. Studiando istologicamente il coagulo nei varii periodi di formazione, egli è inclinato a ritenere che il fermento determinante la rapida coagulazione derivi dalle piastrine (danneggiate appunto dal contatto coi tessuti, non più in condizioni fisiologiche) e che rapidamente si conglutinano e si dispongono ad ammassi granulari, mentre i globuli rossi solo tardivamente, colla loro alterazione, coopererebbero al processo, e mai i leucociti nei quali non è apprezzabile dopo l'estrazione nè una diminuzione di numero, nè una alterazione di forma. Questa interpretazione però dell'interessante fenomeno è troppo unilaterale. Noi pure, non escludendo la grande parte che possono avere le piastrine in questo fenomeno, non possiamo ammettere che il semplice contatto con un tessuto appena ferito, possa tanto danneggiarle da distruggerle istantaneamente, più che non possa farlo il contatto del vetro, elemento tanto eterogeneo. Ricordando invece come molti derivati cellulari possano fornire un fermento capace di determinare la coagulazione delle sostanze fibrinose del sangue, tantochè al fermento nel sangue si può oggi aggiungere un vero e proprio fermento dei tessuti, noi possiamo ritenere che nel caso da noi citato la coagulazione sia determinata dai fermenti derivanti dalla mortificazione dei tessuti feriti, per mettere allo scoperto il vaso del salasso.

Infatti solo i tessuti morti li mettono in libertà, e ce ne danno un esempio le trombosi determinate *intra vitam* da elementi endoteliali mortificati e staccati dalla parete del vaso, e le trombosi acute determinate dalla iniezione in circolo di tessuto ghiandolare, di sostanza nervosa, di epitelii bronchiali (Foà).

E nel nostro caso non vale l'osservare la fugacità del contatto tra tessuto morto e sangue, perchè noi sappiamo come sia proprietà insita e generale di tutti i fermenti, di agire anche in quantità infinitesime. E solo quando noi impediamo il contatto di questo fermento col sangue, questo resta per un tempo molto più lungo incoagulato, perchè allora in sè solo deve trovare la formazione di quei fermenti che sono necessari a provocarne la coagulazione.

L'intima conoscenza del processo di coagulazione presenta un interesse grande anche all'anatomia patologica, per questo che permetterà forse di rendersi ragione degli stati discrasici generali in cui la coagulabilità del sangue è patologicamente diminuita od abolita (stati emofilliaci) o degli altri stati (marasmo, puerperio, ecc.), in cui per l'aumentata coagulabilità del sangue, si ha facile produzione di trombi, chiamati un tempo autoctoni, con perfetta integrità dell'endotelio vascolare.

***

Ecco dunque che abbiamo vedute insieme alcune delle moderne questioni che si riferiscono alla patologia del sangue. Di molte altre, pure interessantissime, abbiamo taciuto per brevità, e su queste avremo campo in seguito di ritornare. Così dell'argomento che vi ho cominciato a trattare, nè certo ho la pretesa di averlo esaurito, voi avete avuto oggi un saggio, che vale più di qualunque perorazione a dimostrarvene l'importanza e la vastità.

Grazie alle osservazioni istologiche, cui solo i perfezionamenti continui portati al microscopio hanno rese possibili, si può oggi della patologia del sangue fare un capitolo a sè ed uno dei più importanti dell'anatomia patologica. Oggi si possono lasciare da parte le teorie umorali che per tanto tempo hanno dominato in questo campo, e le nostre nuove conoscenze sulla morfologia, sulle proprietà biologiche dei varii costituenti la massa del sangue circolante e degli organi ematopoietici, hanno resa possibile la classificazione, basata sopra lesioni anatomiche e reperti ematologici di malattie, un tempo comprese nel gruppo comune delle anemie, o completamente sconosciute.

E non solo, come avete veduto, l'osservazione clinica ed istologica ci ha condotti a questo risultato, ma anche la prova sperimentale che di quella è un valido e indispensabile aiuto. I fatti ora prendono il posto delle teorie e delle induzioni, per quanto ingegnosamente architettate. Per questo non possiamo oggi incondizionatamente accettare quanto Goethe diceva: Che una ipotesi cattiva è migliore di nessuna.

L'ipotesi per noi è buona solo quando abbia a sostegno dei fatti precisi e dimostrati, e noi dobbiamo nella nostra mente tener fisso e presente che val più un fatto nuovo e sicuro, per quanto in apparenza piccolo e modesto, di cento teorie che pur avendo tutta la veste della genialità, ci allontanino dalla comprensione del vero.